



⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 101 35 676 A 1

⑯ Int. Cl.⁷:
A 61 L 27/20
A 61 L 31/14
A 61 F 13/00
A 61 L 15/28
A 61 L 15/42

⑯ Aktenzeichen: 101 35 676.5
⑯ Anmeldetag: 21. 7. 2001
⑯ Offenlegungstag: 6. 2. 2003

⑯ Anmelder:
Degussa BioActives Deutschland GmbH, 85354
Freising, DE

⑯ Erfinder:
Hoppe, Hans-Ullrich, 85416 Langenbach, DE;
Hempel, Jan Carsten, Dr., 85354 Freising, DE

⑯ Entgegenhaltungen:
DE 33 41 113 A1
US 58 08 050 A
US 56 50 164 A

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑯ Physiologisch verträglicher, Cellulose enthaltender Film
⑯ Beansprucht wird ein physiologisch verträglicher, permeabler und überwiegend Cellulose enthaltender Film, der dadurch gekennzeichnet ist, dass er mit Chitosan, Hyaluronsäure, deren physiologisch geeigneten Derivaten oder Mischungen davon dotiert wurde, wobei der Cellulose-Gehalt vorzugsweise 30 bis 99,9 Gew.-% betragen sollte. Als geeignete Derivate der Dotiersubstanzen kommen Lactat, Pyruvat, Citrat, Tartrat, Laureat, Oleat, Succinat, Fumarat, Oxalat, Acetat, 4-Ketoprolinat, Diethylacetyl-citrat oder beliebige Mischungen daraus in Frage, wobei der Film zusätzlich weitere physiologisch verträgliche Zusätze, wie Antiallergene, Antischmerzmittel oder generell dermatotrophe, neurotrophe und neoplastische Wirkstoffe, enthalten kann, die auch den Tränklösungen zugesetzt gewesen sein können. Beansprucht wird neben dem Film auch ein einfaches Verfahren zur Herstellung des Films sowie dessen Verwendung als Wundauflage, Hartersatz, physiologisches Diaphragma und künstliche Blutbahn und/oder Infusions- oder Dialyseschläuch.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein physiologisch verträglicher, permeabler und überwiegend Cellulose enthaltender Film.

[0002] Bei der Cellulose handelt es sich um ein vorwiegend im Pflanzenreich weit verbreitetes und dort meist mit anderen Gerüstsubstanzen (Lignin) vergesellschaftetes Polysaccharid aus β -1,4-glycosidisch verknüpften Glucosemolekülen. Auch Mikroorganismen sind in der Lage, Cellulose zu synthetisieren. Native Cellulose besteht aus ca. 8 000 bis 12 000 Glucoseeinheiten, entsprechend einer relativen Molekülmasse von 1,3 bis 2,0 Mio.

[0003] Chitosan ist ebenfalls ein Polysaccharid biologischen Ursprungs und entsteht durch Deacetylierung von Chitin, einem β -1,4-glycosidisch verknüpften Biopolymeren aus Acetyl-Glucosamin-Einheiten. Chitin stellt die typische Gerüstsubstanz der höheren Pilze (Ständerpilze) und Arthropoden dar.

[0004] Anwendungsbereiche für Cellulose enthaltende Filme sind aus dem Stand der Technik bestens bekannt, wobei insbesondere kosmetische Formulierungen, die Wundversorgung und hier insbesondere spezielle Formen von künstlicher Haut in Vordergrund stehen.

[0005] So sind aus der Literatur reine Cellulosezubereitungen als Hautersatz oder Hautabdeckung gut bekannt: Gemäß J. D. Fontana et al. [Apple. Biochem. Biotechnol., Vol 24-25, 1990, Seiten 253-264] wird bspw. eine von Acetobacter stammende Cellulosehaut als temporärer Hautersatz verwendet. Gemäß WO 86/01095 wird ebenfalls Acetobacter herangezogen, um Cellulose zu produzieren, die als künstliche Haut oder als Lederersatz verwendet wird.

[0006] Neben diesen Filmen, die ausschließlich Cellulose enthalten, sind als Wundabdeckungen auch Mischungen bekannt, die Chitosan-Derivate, wie z. B. Succinyl-Chitosan enthalten (JP 08196613) oder eine Kombination aus Heparin als Polysaccharid-Komponente und Chitosan (WO 96/02 260).

[0007] Als künstliche Haut werden laut K. Matsuka et al. [Nesslo, Vol. 18, Nr. 2., 1992, Seiten 79-82] nicht verwobene, synthetische Fasern eingesetzt, die eine mit Chitosan gecoatete Cellulose enthalten. In dem japanischen Dokument JP 0390011 ist ein Kosmetikum für die Hautmassage beschrieben, mit einem Anteil an Chitosan-enthaltender Cellulose. Eine Mischung aus Chitosan und polysaccharidischen Fasern wird gemäß JP 0315475 als Bandage zum Schutz von Wunden eingesetzt.

[0008] Aber auch bioabbaubare Filme sind bekannt, die bspw. gemäß RU 2 108 114 aus dem Protein Collagen bestehen, das mit Glutaraldehyd quervernetzt wurde und das Chitosan enthält. Schließlich beschreiben C. H. Su et al. in Biomaterials 18 (17), 1997, Seiten 1169-74 ein Pilzmycel als Quelle für Chitin, das mit dem Polysaccharid β -1,3-Glucan als Wundabdeckung eingesetzt wird.

[0009] Im Bereich der Wundbehandlung gibt es somit eine breite Palette an Produkten biologischen Ursprungs, die neben den herkömmlichen Methoden zur Wundbehandlung, wie etwa Mull, Verband und Pflaster, vor allem für die Behandlung großflächiger Verletzungen eingesetzt werden.

[0010] So sind z. B. Filme aus mikrobiell produzierter Cellulose der Firmen BioFill, Brasilien (US 4,912,049), Johnson & Johnson, USA (US 4,588,400 und US 4,863,565) und Weyerhaeuser, USA (US 4,863,565), bekannt. Die Filme werden dabei entweder direkt von den Bakterien (z. B. Acetobacter xylinum) produziert oder es wird aus der im Rührkesselreaktor produzierten Cellulose durch chemische Behandlung ein Cellulosefilm hergestellt.

[0011] Andere der eben genannten Produkte zur Wundbe-

handlung sorgen für eine verbesserte Wundheilung, indem sie heilfördernde Substanzen wie etwa Chitosan enthalten. So werden z. B. Wundauflagen aus Collagen/Chitosan-Mischungen verwendet (US 5,116,824 sowie US 5,166,187) oder es werden Filme aus anderen Materialien mit Chitosan beschichtet, z. B. Polyvinylpyrrolidon (JP 3151976).

[0012] Großflächige Verletzungen der menschlichen Haut, z. B. verursacht durch Verbrennungen oder Abschürfungen stellen für die Medizin immer noch ein relativ großes Problem dar. Der Grund liegt darin, dass Patienten mit derartigen Verletzungen u. a. einen hohen Feuchtigkeitsverlust erleiden. Entscheidend ist dabei vor allem die Phase bis etwa 36 Stunden nach dem Verletzungsereignis. Anschließend tritt dann ein gegenteiliger Effekt ein, d. h. die Wunde verschließt sich primär, die Gewebsflüssigkeit wird zurückgehalten und es kommt zu lokalen oder großflächigen Schwellungen, nicht selten begleitet von Spannungsschmerzen.

[0013] Die Behandlung derartiger Verletzungen beschränkt sich bislang hauptsächlich auf das wiederholte Auftragen diverser Wundsalben, das Bedecken der Wunde mit einem Mull und das Fixieren durch einen Verband. Zusätzlich werden dem Patienten, abhängig von der Größe der Verletzung, noch Antibiotika verabreicht.

[0014] Da derartige Wundauflagen die Wunde hermetisch abschließen, also keinen Gasaustausch zulassen und nicht transparent sind, ist ein häufiger Wechsel des Verbandes unvermeidbar, zumal diese Verbände auch nur eine begrenzte Aufnahmekapazität für Gewebsflüssigkeit (Blut, Lymphe) besitzen. Dies ist dem Heilungsprozess jedoch keineswegs dienlich, werden doch die neu gebildeten Hautflächen durch das Ablösen des Verbandes leicht beschädigt.

[0015] Abgesehen von den Schmerzen, die der Patient auch noch während der Heilung zu erdulden hat, spielt auch noch der psychische Aspekt eine Rolle. Selbst wenn die Wunden abheilen, bleiben bei der eben beschriebenen Therapie dennoch oft entstellende Narben zurück, die dem Patienten womöglich mehr Probleme bereiten als die Schmerzen.

[0016] Etwas Abhilfe können zwar Transplantationen schaffen, diese sind zum einen aber sehr Zeit-, gedulds- und kostenintensiv, zum anderen wird die schon geschädigte Körperpartie erneut einem starken Stress ausgesetzt.

[0017] Eine Alternative zur Wundversorgung mit Wundsalbe, Mull und Pflaster ist die Transplantation unversehrter Haut auf die Wunde. Denkbar sind autogene und heterogene Transplantationen, die Transplantation von Spenderhaut sowie die Verwendung von künstlicher Haut.

[0018] All diese Alternativen haben jedoch ihre Nachteile: Autogene Transplantationen verlagern zumeist lediglich die Verletzung, sind also nur bei Verbrennungen dritten Grades gerechtfertigt. Die Nachteile der anderen Methoden beginnen mit der begrenzten Haltbarkeit von maximal 2 Wochen, hinzu kommen noch z. B. ethische Bedenken und mentale Probleme bei der Verwendung der Haut Verstorbener.

[0019] Aus den geschilderten Nachteile des Standes der Technik hat sich deshalb für die vorliegende Erfindung die Aufgabe gestellt, einen physiologisch verträglichen, permeablen und überwiegend Cellulose enthaltenden Film zu entwickeln, der elastisch und transparent ist, der insbesondere einen Gasaustausch zulässt und der als Wundauflage verwendet werden kann. Gelöst wurde diese Aufgabe durch einen Cellulose-Film, der mit Chitosan, Hyaluronsäure, deren physiologisch geeigneten Derivaten oder Mischungen davon, dotiert wurde.

[0020] Der erfindungsgemäß beanspruchte Film weist in seiner Gesamtheit überraschend viele, überaus positive Merkmale und Effekte auf:

Der Cellulose enthaltende Film weist eine homogen vernetzte Struktur auf, die seinen Einsatz als Wundauflage deshalb so interessant macht, da er in einigen Eigenschaften der Haut entspricht.

- Es ist ein Gasaustausch in beide Richtungen möglich, ein Flüssigkeitsverlust durch den Film tritt jedoch nicht auf; auch stellt der Film eine wirksame Schutzschicht gegenüber Infektionen dar.
- Der Film ist elastisch und fühlt sich auf der Haut als sehr angenehm an.
- Der Film ist durchsichtig (transparent), ein oftmaliger Verbandswechsel aufgrund sonst notwendiger Sicht-Kontrollen ist somit unnötig und die damit verbundene Verletzung der heilenden Wunde und die Infektionsgefahr werden reduziert.

[0021] Daneben haben sich weitere Vorteile des erfundungsgemäßen Cellulosefilms ergeben:

- Geringe Kosten für Produktion und Aufbereitung, da der Film einfach zu sterilisieren ist. Auch die Aufbewahrung erfolgt bei normalen Umgebungsbedingungen, da der Film nicht verderblich ist.
- Der Film kann einfach auf die Wunde gelegt werden, eine Fixierung durch Pflaster und Verbände ist unnötig.
- Der Film lässt sich aufgrund seiner Elastizität und Haftungsfähigkeit nahezu auf allen Körperstellen einsetzen.
- Die Anwendung des Cellulosefilms reduziert die Schmerzen unmittelbar, da er die freiliegenden Nervenenden schützt.
- Die Tendenz zur Narbenbildung wird deutlich reduziert.
- Es treten keine allergischen Reaktionen auf.

[0022] Im Rahmen der Erfindung haben sich Filme als besonders geeignet erwiesen, die zu 30 bis 99,9 Gew.-% aus Cellulose bestehen. Die untere Grenze für den Cellulose-Gehalt variiert im allgemeinen mit den jeweiligen speziellen Anwendungsbereichen und sonstigen zwingend enthaltenen Inhaltsstoffen des Cellulose-Films wie Chitosan und/oder Hyaluronsäure bzw. deren Derivate. Sie unterschreitet jedoch in vielen Fällen kaum die 50 Gew.-%-Marke.

[0023] Wie bereits angedeutet, ist es für bestimmte Anwendungsfälle notwendig, dass Cellulose-Filme eine spezielle Permeabilität aufweisen, weshalb durch die Erfindung ein Film beansprucht wird, der gas- und/oder flüssigkeits- und/oder lichtdurchlässig ist.

[0024] Nicht limitiert ist auch Art und Weise, wie das Ausgangsmaterial, der undotierte Film, erhalten wurde: Der Film kann gemäß Stand der Technik mikrobiell, d. h. bspw. direkt von Bakterien, produziert worden sein oder es wurde eine im Rührkessel gewonnene Cellulose durch eine geeignete chemische Behandlung verfilmt.

[0025] Die im noch undotierten Film enthaltene Cellulose kann auch aus verwobenen Cellulose-Fasern bestehen, die selbstverständlich auch vorbehandelt sein können, bspw. durch ein spezielles Coaten.

[0026] Damit ergibt sich für den beanspruchten Film eine Fülle von Anwendungsmöglichkeiten, was durch das ebenfalls beanspruchte und unten beschriebene, einfache Herstellungsverfahren für den dotierten Film unterstützt wird.

[0027] Eine erfundungswesentliches Merkmal ist die Tatsache, dass der beanspruchte Cellulose-Film mit den wenigen zwingenden Inhaltsstoffen und/oder deren Mischungen dotiert wurde.

[0028] In diesem Zusammenhang ist deshalb ein Film be-

sonders vorteilhaft, der als geeignete Derivate des Chitosans und/oder der Hyaluronsäure ein Salz der Reihe Lactat, Pyruvat, Citrat, Tartrat, Laureat, Oleat, Succinat, Fumarat, Oxalat, Acetat, 4-Ketoprolinat, Diethyl-acetyl-citrat oder heterogene Mischungen daraus enthält.

[0029] Zur Abrundung seiner Einsatzmöglichkeiten kann der Cellulose-Film gemäß vorliegender Erfindung neben den wesentlichen Hauptkomponenten Cellulose auf der einen Seite und Chitosan und/oder Hyaluronsäure auf der anderen Seite noch zusätzlich weitere physiologisch verträgliche Zusätze enthalten, wobei ein oder mehrere Antiallergene, Antibiotika, Antioxidantien, Antischmerzmittel, Antiseptika, Biopolymere, Entzündungshemmer, Farbstoffe, Fettsäuren, vorzugsweise γ -Linolensäure, Immunstimulatoren, Moisturizer, Radikalfänger, Strahlenblocker und dermatotrope, neurotropische und neoplastische Wirkstoffe vorzuziehen sind.

[0030] Neben dem eben beschriebenen Film und seinen bevorzugten Varianten beansprucht die vorliegende Erfindung auch ein spezielles Verfahren zu seiner Herstellung, bei dem der rohe, Cellulose enthaltende Film mit 0,01 bis 5,0 gew.-%igen Lösungen, enthaltend überwiegend Chitosan- und/oder Hyaluronsäure(-Derivat), getränkt und anschließend unter milden Bedingungen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 40°C, getrocknet wird.

[0031] Dabei ist es besonders vorteilhaft, wenn die jeweiligen Tränklösungen 0,1 bis 1,0 gew.-%ig, bezogen auf die jeweilige Tränksubstanz(en) oder deren Mischungen, sind. Als Tränksubstanzen sind insbesondere Chitosan und Hyaluronsäure bzw. deren Derivate, aber auch sonstige physiologisch verträgliche Zusätze zu bezeichnen, vor allem die bereits als bevorzugt genannten.

[0032] Die Tränkung kann dadurch vollzogen werden, dass der Film in die jeweilige Tränklösung getaucht wird oder auf die Oberfläche eines Tränkbades appliziert (gelegt) wird oder aber indem der Film mit der Tränklösung besprüht bzw. gespült (übergossen) wird.

[0033] Als besonders günstig hat es sich auch erwiesen, wenn die Molekulargewichte der jeweiligen Dotiersubstanzen Chitosan und/oder Hyaluronsäure bzw. deren geeignete Derivate zwischen 100 bis 500 kDa betragen.

[0034] Wie bereits angedeutet, stellt das beanspruchte Verfahren eine ebenso einfache wie effektive Methode dar, um einen Cellulose-Film mit den erfundungswesentlichen weiteren Substanzen zu dotieren (tränken).

[0035] Als bevorzugte Verwendung des beanspruchten dotierten Films sieht die Erfindung seinen Einsatz als Wundauflage, Hautersatz, physiologisches Diaphragma, als künstliche Blutbahn und/oder Infusions- oder Dialyseschläuch vor, wobei der Film im Fall der künstlichen Blutbahn sowohl in seiner Gesamtheit natürliche Blutbahnen ersetzen kann, aber auch nur als äußere Beschichtung und/oder Innenauskleidung dienen kann; er kann aber gleichermaßen auch in allen anderen medizinischen und/oder nicht-medizinischen Bereichen verwendet werden, in denen seine speziellen Eigenschaften von Vorteil sind.

[0036] Die nachfolgenden Beispiele veranschaulichen die vielfältigen Vorteile des erfundungsgemäß dotierten, Cellulose enthaltenden Filmes.

Beispiele

Beispiel 1

[0037] Ein 92 Gew.-% Cellulose enthaltender, roher Film der Kantenlänge 5,0 x 10,0 cm mit einer Stärke von 2,0 mm wurde bei Raumtemperatur für 60 Minuten in eine Tränklösung gelegt, die 4 Gew.-% Chitosan enthielt.

[0038] Der Film wurde anschließend leicht abgetropft und bei 35°C 120 Minuten lang getrocknet.

[0039] Es wurde ein transparenter Film erhalten, der 92 Gew.-% Cellulose und 2 Gew.-% Chitosan enthielt.

5

500 kDa beitragen.

8. Verwendung des Films nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Wundaflage, Hautersatz, physiologisches Diaphragma, künstliche Bluthahn und/oder Infusions- oder Dialyseschläuch.

Beispiel 2

[0040] Ein 80 Gew.-% Cellulose enthaltender, roher Film der Kantenlänge 5,0 × 10,0 cm mit einer Stärke von 2,0 mm wurde für 90 Minuten bei Raumtemperatur in eine Tränklösung gelegt, die 5 Gew.-% Chitosancitrat und 5 Gew.-% Hyaluronsäure (Natriumsalz) enthielt.

10

[0041] Der Film wurde anschließend leicht abgetropft und bei 35°C 60 Minuten lang getrocknet.

[0042] Es wurde ein transparenter, elastischer Film erhalten, der 80 Gew.-% Cellulose, 3,5 Gew.-% Chitosancitrat und 3 Gew.-% Hyaluronsäure enthielt.

15

Beispiel 3

20

[0043] Ein 40 Gew.-% Cellulose enthaltender, roher Film der Kantenlänge 5,0 × 10,0 cm mit einer Stärke von 2,0 mm wurde für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit einer Tränklösung gespült, die 5 Gew.-% Hyaluronsäure (Natriumsalz) enthielt.

25

[0044] Der Film wurde anschließend leicht abgetropft und bei 35°C 60 Minuten lang getrocknet.

[0045] Es wurde ein transparenter, elastischer Film erhalten, der 40 Gew.-% Cellulose und 1,5 Gew.-% Hyaluronsäure enthielt.

30

Patentansprüche

1. Physiologisch verträglicher, permeabler, überwiegend Cellulose enthaltender Film, **dadurch gekennzeichnet**, dass er mit Chitosan, Hyaluronsäure, deren physiologisch geeigneten Derivaten oder Mischungen davon, dotiert wurde.

35

2. Film nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass er zu 30 bis 99,9 Gew.-% aus Cellulose besteht.

40

3. Film nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass er als geeignete Derivate ein Salz der Reihe Lactat, Pyruvat, Citrat, Tartrat, Laureat, Oleat, Succinat, Fumarat, Oxalat, Acetat, 4-Ketoprolinat, Diethyl-acetyl-citrat oder beliebige Mischungen daraus enthält.

45

4. Film nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass er weitere physiologisch verträgliche Zusätze, wie Antiallergene, Antibiotika, Antioxidantien, Antischmerzmittel, Antiseptika, Biopolymere, Entzündungshemmer, Farbstoffe, Fettsäuren, vorzugsweise γ -Linolensäure, Immunstimulatien, Moisturizer, Radikalfänger, Strahlenblocker und dermatoorphe, neurotrophe und neoplastische Wirkstoffe, enthält.

50

5. Verfahren zur Herstellung eines Filmes der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der rohe, Cellulose enthaltende Film mit 0,01 bis 5,0 Gew.-%igen Lösungen, enthaltend überwiegend Chitosan- und/oder Hyaluronsäure(-Derivat), getränkt und anschließend unter milden Bedingungen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 40°C, getrocknet wird.

55

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Tränklösungen 0,1 bis 1,0 gew.-%ig, bezogen auf die Tränksubstanz(en), sind.

60

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Molekulargewichte der Chitosan- oder Hyaluronsäure-Komponenten 100 bis

65

STN Karlsruhe

*
FILE 'HOME' ENTERED AT 12:24:27 ON 07 DEC 2005

=> fil wpindex

FILE 'WPINDEX' ENTERED AT 12:26:10 ON 07 DEC 2005

FILE LAST UPDATED: 5 DEC 2005 <20051205/UP>
MOST RECENT DERWENT UPDATE: 200578 <200578/DW>
DERWENT WORLD PATENTS INDEX, COVERS 1963 TO DATE

=> s DE10135676/pn
L1 1 DE10135676/PN

=> d all

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN
AN 2003-470385 [45] WPINDEX
DNN N2003-374169 DNC C2003-125859
TI Permeable film of cellulose, useful e.g. as wound dressing or skin
replacement, includes chitosan or hyaluronic acid, allows gas exchange and
prevents fluid loss.
DC A96 B07 D22 P32 P34
IN HEMPEL, J C; HOPPE, H
PA (DEGS) DEGUSSA BIOACTIVES DEUT GMBH
CYC 1
PI DE 10135676 A1 20030206 (200345)* 4 A61L027-20
ADT DE 10135676 A1 DE 2001-10135676 20010721
PRAI DE 2001-10135676 20010721
IC ICM A61L027-20
ICS A61F013-00; A61L015-28; A61L015-42; A61L031-14
AB DE 10135676 A UPAB: 20030716
NOVELTY - Permeable film (A), mainly made of cellulose, includes at least
one of chitosan, hyaluronic acid and their physiologically acceptable
derivatives.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for a
method for preparing (A).

USE - (A) are useful as wound dressings; skin replacements;
physiological diaphragms; synthetic blood vessels and/or tubing for
infusion or dialysis.

ADVANTAGE - The film is elastic and comfortable in use; allows gas
exchange in both directions, but prevents loss of fluid; forms a
protective barrier against infection; and is transparent (allowing visual
inspection, so reducing the need for frequent changes of dressing). It is
inexpensive to prepare; easy to sterilize; does not rot under normal
ambient conditions; does not require plasters or bandages; can be applied
almost anywhere on the body; reduces pain immediately (by protecting
exposed nerve endings); reduces scarring and does not induce an allergic
reaction.

Dwg.0/0

FS CPI GMPI

FA AB; DCN

MC CPI: A03-A05; A09-A09; A10-E09; A12-V00V; B04-C02A; B04-C02E; B11-C04;
B12-M02D; D09-C01; D09-C04B

=> log y

COST IN EUROS

SINCE FILE	TOTAL
ENTRY	SESSION
9,81	10,74

FULL ESTIMATED COST

STN INTERNATIONAL LOGOFF AT 12:26:38 ON 07 DEC 2005

This Page Blank (uspto)